

⑤

Int. Cl. 2:

**C 07 C 91/28**

⑭ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 93/24

C 07 C 93/26

C 07 C 143/74

C 07 D 317/58

A 61 K 31/135

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**DE 27 52 659 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift 27 52 659**

⑫

Aktenzeichen:

P 27 52 659.6

⑬

Anmeldetag:

25. 11. 77

⑭

Offenlegungstag:

8. 6. 78

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑯ ⑰

7. 12. 76 Schweiz 15353-76

5. 1. 77 Schweiz 82-77

⑱

Bezeichnung:

**Neue Tetralinderivate, ihre Herstellung und Verwendung**

⑲

Anmelder:

**Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach**

⑳

Erfinder:

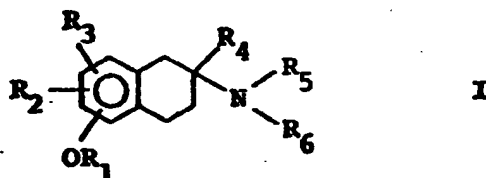
**Iess, Janos, Dr.; Seiler, Max-Peter, Dr.; Basel (Schweiz)**

**DE 27 52 659 A 1**

2752659

Patentansprüche

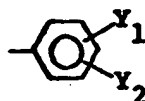
## 1. Neue Verbindungen der Formel I



worin  $R_1$  Wasserstoff, Alkanoyl mit 1 bis 20 C-Atomen  
oder eine  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$ -Gruppe,

$n$  eine Zahl von 0 bis 5,

$R_7$  eine Gruppe der Formel



$Y_1$  und  $Y_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  
Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder  
Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder

$Y_1$  und  $Y_2$  an benachbarten C-Atomen zusammen  
eine Methylendioxygruppe,

$R_2$  Wasserstoff, Hydroxy, Alkanoyloxy mit 1 bis 20  
C-Atomen, eine  $-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$ -Gruppe, Halogen,  
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Alkylsulfonyl-  
aminogruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}$ ,  
 $\text{CCl}_3\text{SO}_2\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$  oder  
 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_8$ -Gruppe, worin  $\text{R}_8$  für Wasser-  
stoff oder Alkyl mit 1 bis 19 C-Atomen steht,

809823/0654

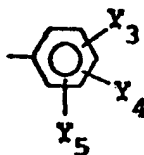
2752659

$R_3$  Wasserstoff oder, falls  $R_2$  für Chlor steht, auch Chlor,

$R_4$  Wasserstoff,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-R_8$  oder  $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-R_7$ ,

5  $R_5$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen oder  $(\text{CH}_2)_n-R_9$ ,

$R_9$  eine Gruppe der Formel



10  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, OH,  $\text{O}-\text{COR}_8$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-R_7$  oder  $X_3$  und  $X_4$  an benachbarten C-Atomen zusammen eine Methylene-  
15 dioxigruppe,

$R_6$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder  $R_5$  und  $R_6$  zusammen eine  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$  oder  $-(\text{CH}_2)_6-$ Gruppe

20 bedeuten, wobei, wenn zwei oder mehrere der Reste  $\text{OR}_1$ ,  $R_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  und  $X_5$  für eine freie oder acylierte OH-Gruppe stehen, sie identisch sind, bzw. wenn die  $R_2$ - und  $R_4$ -Substituenten beide für eine freie oder acylierte

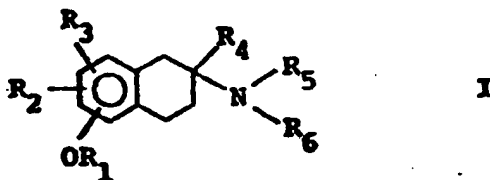
2752659

CH<sub>2</sub>OH-Gruppe stehen, diese ebenfalls identisch sind,  
mit der Massgabe, dass, falls R<sub>4</sub> für Wasserstoff und  
R<sub>2</sub> für Wasserstoff, OH, eine Alkylgruppe oder eine  
acylierte OH-Gruppe stehen, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> keine freie oder durch  
5 Alkyl oder Benzyl substituierte Aminogruppe oder keinen  
Heteroring bedeuten kann, ausser in den folgenden Fällen:

- a) wenn OR<sub>1</sub> in Stellung 6 steht und R<sub>2</sub> Wasserstoff ist,  
dann kann NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> eine NH<sub>2</sub>-Gruppe oder  
b) wenn OR<sub>1</sub> in Stellung 5 steht und R<sub>2</sub> Wasserstoff ist,  
10 dann kann NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> eine NH<sub>2</sub>- oder NHCH<sub>3</sub>-Gruppe bedeuten,

sowie ihre Säureadditionssalze.

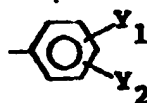
2. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der  
Formel I



15 worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, Alkanoyl mit 1 bis 20 C-Atomen  
oder eine -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>7</sub>-Gruppe,

n eine Zahl von 0 bis 5,

R<sub>7</sub> eine Gruppe der Formel



2752659

$Y_1$  und  $Y_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  
Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder  
Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder  
 $Y_1$  und  $Y_2$  an benachbarten C-Atomen zusammen  
eine Methylendioxygruppe,

5

$R_2$  Wasserstoff, Hydroxy, Alkanoyloxy mit 1 bis 20  
C-Atomen, eine  $-O-CO-(CH_2)_n-R_7$ -Gruppe, Halogen,  
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Alkylsulfonyl-  
aminogruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,  $CF_3SO_2NH$ ,  
 $CCl_3SO_2NH$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2-O-CO-(CH_2)_n-R_7$  oder  
 $CH_2-O-CO-R_8$ -Gruppe, worin  $R_8$  für Wasser-  
stoff oder Alkyl mit 1 bis 19 C-Atomen steht,

10

$R_3$  Wasserstoff oder, falls  $R_2$  für Chlor  
steht, auch Chlor,

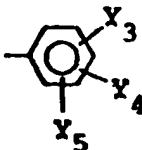
15

$R_4$  Wasserstoff,  $CH_2OH$ ,  $CH_2O-CO-R_8$  oder  
 $CH_2-O-CO-(CH_2)_n-R_7$ ,

$R_5$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,  
Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen oder  
 $(CH_2)_n-R_9$ ,

20

$R_9$  eine Gruppe der Formel



$Y_3$ ,  $Y_4$ ,  $Y_5$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  
Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy

809823/0654

2752659

mit 1 bis 4 C-Atomen, OH, O-COR<sub>8</sub>,  
-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>7</sub> oder Y<sub>3</sub> und Y<sub>4</sub> an benach-  
barten C-Atomen zusammen eine Methylen-  
dioxygruppe,

- 5            R<sub>6</sub> Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen  
             oder R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-,  
             -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-Gruppe

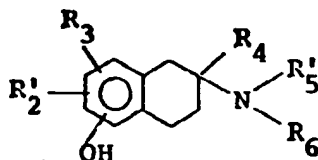
bedeuten, wobei, wenn zwei oder mehrere der Reste OR<sub>1</sub>,  
R<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> und Y<sub>5</sub> für eine freie oder acylierte OH-  
10        Gruppe stehen, sie identisch sind, bzw. wenn die R<sub>2</sub>-  
und R<sub>4</sub>-Substituenten beide für eine freie oder acylierte  
CH<sub>2</sub>OH-Gruppe stehen, diese ebenfalls identisch sind,  
mit der Massgabe, dass, falls R<sub>4</sub> für Wasserstoff und  
R<sub>2</sub> für Wasserstoff, OH, eine Alkylgruppe oder eine  
15        acylierte OH-Gruppe stehen, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> keine freie oder durch  
Alkyl oder Benzyl substituierte Aminogruppe oder keinen  
Heteroring bedeuten kann, ausser in den folgenden Fällen:

- a) wenn OR<sub>1</sub> in Stellung 6 steht und R<sub>2</sub> Wasserstoff ist,  
dann kann NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> eine NH<sub>2</sub>-Gruppe oder  
20        b) wenn OR<sub>1</sub> in Stellung 5 steht und R<sub>2</sub> Wasserstoff ist,  
dann kann NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> eine NH<sub>2</sub>- oder NHCH<sub>3</sub>-Gruppe bedeuten,

sowie ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeich-  
net, dass man

- a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia

2752659



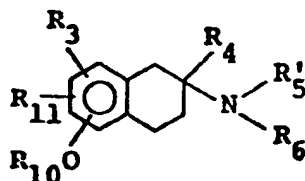
Ia

worin  $R_2'$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_2$  hat, jedoch nicht für eine Alkanoyloxy- oder  $-O-CO-(CH_2)_n-R_7$ -Gruppe stehen kann, und

5

$R_5'$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_5$  hat, jedoch nicht für eine  $(CH_2)_n-R_9$ -Gruppe, worin die  $R_9$ -Gruppe einen  $O-COR_8$ - oder  $O-CO-(CH_2)_n-R_7$ -Rest enthält, stehen kann,

in Verbindungen der Formel II



II

10

worin  $R_{10}$  für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder für Benzyl steht, und

$R_{11}$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_2'$  hat und zusätzlich noch Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder Benzyloxy bedeuten kann,

15

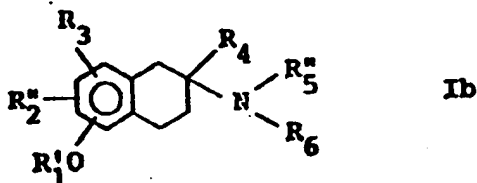
die Alkoxy- bzw. Benzyloxygruppen durch Aetherspaltung in die freien OH-Gruppen überführt,

- 8 -  
7

Case 100-4713

2752659

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib



worin  $R_1'$  für Alkanoyl mit 1 bis 20 C-Atomen oder  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$  steht,

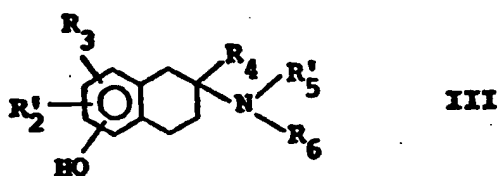
5

$R_2'$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_2$  hat, jedoch nicht für die freie OH-Gruppe stehen kann,

$R_5'$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_5$  hat, jedoch nicht für eine  $(\text{CH}_2)_n-\text{R}_9$ -Gruppe, worin die  $\text{R}_9$ -Gruppe eine freie OH-Gruppe enthält, stehen kann,

10

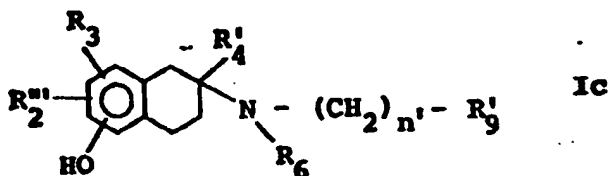
Verbindungen der Formel III



mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Carbonsäure der Formel  $\text{R}_8-\text{COOH}$  oder  $\text{R}_7-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  acyliert,

15

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic



809823/0654



2752659

worin  $R_2^m$  Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Alkyl mit  
1 bis 4 C-Atomen oder  $CH_2OH$ ,

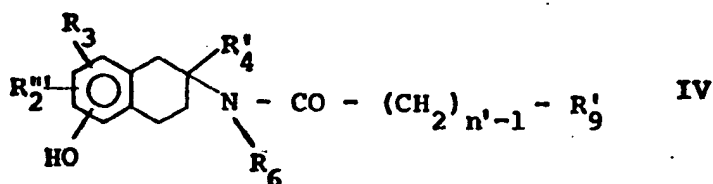
$R_4'$  Wasserstoff oder  $CH_2OH$  und

$n'$  1 bis 5 bedeuten und

5

$R_9'$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_9$  hat,  
jedoch keine  $O-COR_8-$  oder  $O-CO-(CH_2)_n-R_7-$   
Gruppe enthalten kann,

Verbindungen der Formel IV



10

reduziert

und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünscht-  
tenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

3. Heilmittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie Ver-  
bindungen der Formel I oder ihre Säureadditions-  
salze enthalten.

15

2752659

Sandoz Patent G.m.b.H.  
Lörrach

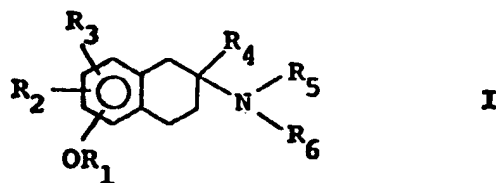
Case 100-4713

Neue Tetralinderivate, ihre Herstellung  
und Verwendung

809823/0654

2752659

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I

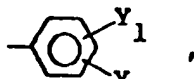


worin  $R_1$  Wasserstoff, Alkanoyl mit 1 bis 20 C-Atomen  
oder eine  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$ -Gruppe,

5

$n$  eine Zahl von 0 bis 5,

$\text{R}_7$  eine Gruppe der Formel



809823/0654

2752659

5  $X_1$  und  $Y_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  
Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder  
Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen oder  
 $Y_1$  und  $Y_2$  an benachbarten C-Atomen zusammen  
eine Methylendioxygruppe,

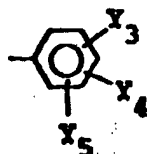
10  $R_2$  Wasserstoff, Hydroxy, Alkanoyloxy mit 1 bis 20  
C-Atomen, eine  $-O-CO-(CH_2)_n-R_7$ -Gruppe, Halogen,  
Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Alkylsulfonyl-  
aminogruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,  $CF_3SO_2NH$ ,  
 $CCl_3SO_2NH$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2-O-CO-(CH_2)_n-R_7$  oder  
 $CH_2-O-CO-R_8$ -Gruppe, worin  $R_8$  für Wasser-  
stoff oder Alkyl mit 1 bis 19 C-Atomen steht,

$R_3$  Wasserstoff oder, falls  $R_2$  für Chlor  
steht, auch Chlor,

15  $R_4$  Wasserstoff,  $CH_2OH$ ,  $CH_2O-CO-R_8$  oder  
 $CH_2-O-CO-(CH_2)_n-R_7$ ,

$R_5$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,  
Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen oder  
 $(CH_2)_n-R_9$ ,

20  $R_9$  eine Gruppe der Formel



$X_3$ ,  $Y_4$ ,  $Y_5$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  
Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy  
mit 1 bis 4 C-Atomen, OH,  $O-COR_8$ ,

809823/0654

2752659

$-O-CO-(CH_2)_n-R_7$  oder  $Y_3$  und  $Y_4$  an benachbarten C-Atomen zusammen eine Methylen-dioxygruppe,

- 5  $R_6$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen  
oder  $R_5$  und  $R_6$  zusammen eine  $-(CH_2)_4-$ ,  
 $-(CH_2)_5-$  oder  $-(CH_2)_6$ -Gruppe

- 10 bedeuten, wobei, wenn zwei oder mehrere der Reste  $OR_1$ ,  
 $R_2$ ,  $Y_3$ ,  $Y_4$  und  $Y_5$  für eine freie oder acylierte OH-  
Gruppe stehen, sie identisch sind, bzw. wenn die  $R_2$ -  
und  $R_4$ -Substituenten beide für eine freie oder acylierte  
15  $CH_2OH$ -Gruppe stehen, diese ebenfalls identisch sind,  
mit der Massgabe, dass, falls  $R_4$  für Wasserstoff und  
 $R_2$  für Wasserstoff, OH, eine Alkylgruppe oder eine  
acylierte OH-Gruppe stehen,  $NR_5R_6$  keine freie oder durch  
Alkyl oder Benzyl substituierte Aminogruppe oder keinen  
Heteroring bedeuten kann, ausser in den folgenden Fällen:

- a) wenn  $OR_1$  in Stellung 6 steht und  $R_2$  Wasserstoff ist,  
dann kann  $NR_5R_6$  eine  $NH_2$ -Gruppe oder  
b) wenn  $OR_1$  in Stellung 5 steht und  $R_2$  Wasserstoff ist,  
20 dann kann  $NR_5R_6$  eine  $NH_2$ - oder  $NHCH_3$ -Gruppe bedeuten,

sowie ihre Säureadditionssalze und Verfahren zu ihrer  
Herstellung.

Die Verbindungen der Formel I können in Form von Enantio-  
meren oder in Form von Racematen auftreten.

- 25 In der Formel I steht Halogen für Fluor, Chlor, Brom oder  
Jod, vorzugsweise für Fluor oder Chlor.

809823/0654

2752659

In der  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$ -Gruppe bedeutet n vorzugsweise 0.

$\text{R}_1$  bedeutet vorzugsweise Wasserstoff.

Die  $\text{OR}_1$ -Gruppe steht bevorzugt in den Stellungen 5, 6 oder 7.

5  $\text{R}_2$  bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, OH, Halogen oder eine Alkylsulfonylamino-Gruppe, besonders Wasserstoff.

Bedeutet  $\text{R}_2$  eine Alkyl- oder Alkylsulfonylamino-Gruppe, dann steht die Alkylgruppe bevorzugt für Methyl.

10  $\text{R}_4$  steht vorzugsweise für Wasserstoff oder die freie  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe.

$\text{R}_5$  bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, Alkyl oder die  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_9$ -Gruppe.

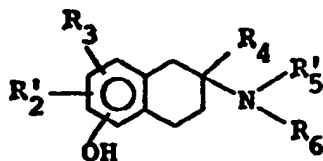
15 In der  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_9$ -Gruppe steht n vorzugsweise für 2 und  $\text{R}_9$  für einen 3,4-Dihydroxy- oder 3,4-Dimethoxy-phenylrest.

$\text{R}_5$  als Cycloalkylgruppe hat vorzugsweise 5 oder 6 C-Atome.

$\text{R}_6$  steht bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl.

Erfindungsgemäss gelangt man

20 a) zu Verbindungen der Formel Ia



Ia

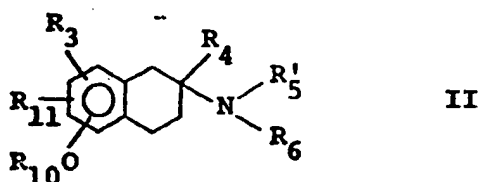
809823/0654

2752659

worin  $R_2'$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_2$  hat,  
jedoch nicht für eine Alkanoyloxy- oder  
-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>7</sub>-Gruppe stehen kann, und

5  $R_5'$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_5$  hat,  
jedoch nicht für eine (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>9</sub>-Gruppe,  
worin die R<sub>9</sub>-Gruppe einen O-COR<sub>8</sub>- oder  
O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>7</sub>-Rest enthält, stehen kann,

indem man in Verbindungen der Formel II

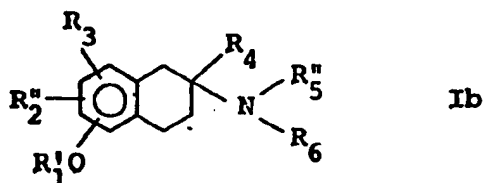


10 worin  $R_{10}$  für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder für  
Benzyl steht, und

$R_{11}$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_2'$  hat und  
zusätzlich noch Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen  
oder Benzyloxy bedeuten kann,

15 die Alkoxy- bzw. Benzyloxygruppen durch Aetherspaltung  
in die freien OH-Gruppen überführt,

b) zu Verbindungen der Formel Ib



20 worin  $R_1'$  für Alkanoyl mit 1 bis 20 C-Atomen oder  
-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>7</sub> steht,

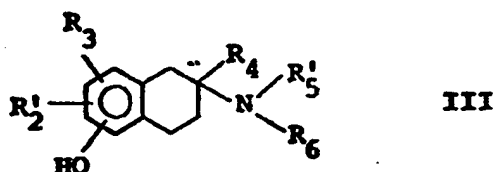
809823/0654

2752659

$R_2''$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_2$  hat, jedoch nicht für die freie OH-Gruppe stehen kann,

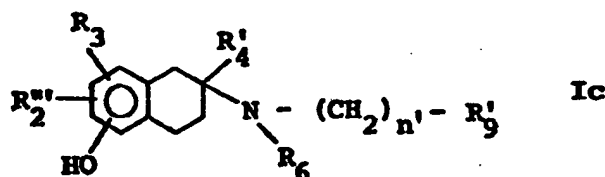
5  $R_5''$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_5$  hat, jedoch nicht für eine  $(CH_2)_n-R_9$ -Gruppe, worin die  $R_9$ -Gruppe eine freie OH-Gruppe enthält, stehen kann,

indem man Verbindungen der Formel III



10 mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Carbonsäure der Formel  $R_8-COOH$  oder  $R_7-(CH_2)_n-COOH$  acyliert,

c) zu Verbindungen der Formel Ic



worin  $R_2''$  Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder  $CH_2OH$ ,

15  $R_4'$  Wasserstoff oder  $CH_2OH$  und

$n'$  1 bis 5 bedeuten und

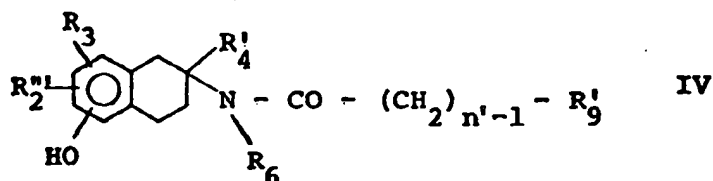
$R_9'$  die gleichen Bedeutungen wie  $R_9$  hat, jedoch keine  $O-COR_8-$  oder  $O-CO-(CH_2)_n-R_7-$  Gruppe enthalten kann,

809823/0654



2752659

indem man Verbindungen der Formel IV



reduziert.

- Das Verfahren a) kann in einer für die Spaltung von Aethern bekannten Weise durchgeführt werden. Das Verfahren erfolgt zweckmässigerweise durch Einwirkung von abspaltenden Agentien wie beispielsweise Jodwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure oder Chlorwasserstoffsäure, vorzugsweise in Wasser oder Essigsäure, zweckmässigerweise bei Temperaturen von 0 bis 100°, oder Bortribromid, vorzugsweise in Methylenchlorid, zweckmässigerweise von 0 bis 50°. Bei Verwendung von Chlorwasserstoff arbeitet man vorzugsweise bei einem Druck von 1 bis 10 Atm.
- Falls  $R_{10}$  für Benzyl bzw.  $R_{11}$  für Benzyloxy stehen, kann die Abspaltung der Benzylgruppe auch durch katalytische Hydrierung erfolgen. Hierbei ist es zweckmässig, einen Edelmetallkatalysator, z.B. Platin- oder Palladiumkatalysator in Anteilen von 2 bis 10% (Gew./Vol.), zu verwenden und die Reaktion in Aethanol durchzuführen.

Falls Verbindungen der Formel Ia hergestellt werden sollen, worin  $Y_3$ ,  $Y_4$  und/oder  $Y_5$  Alkoxy bedeuten, muss man von entsprechenden Verbindungen der Formel II ausgehen, in denen  $R_{10}$  Benzyl bedeutet, wobei nach diesem

809823/0654

2752659

Verfahren ausschliesslich die Benzylgruppe selektiv abgespaltet wird.

Das Verfahren b) kann in einer für die Acylierung von phenolischen Aminoverbindungen bekannten Weise durchgeführt werden. Die Acylierung kann z.B. unter Verwendung von Acylierungsmitteln, beispielsweise Säurehalogeniden oder Säureanhydriden, durchgeführt werden. Die Reaktion wird zweckmässigerweise in Trifluoressigsäure bei Zimmertemperatur durchgeführt.

Das Verfahren c) kann nach an sich für die Reduktion von Amiden zu Aminen bekannten Methoden durchgeführt werden. Vorteilhafterweise verwendet man Diboran oder ein Metallhydrid, z.B.  $\text{LiAlH}_4$ , als Reduktionsmittel. Die Reduktion erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 25 und 70°.

Falls  $\text{R}_2''$ ,  $\text{Y}_3$ ,  $\text{Y}_4$  und/oder  $\text{Y}_5$  für Halogen stehen, ist Diboran als Reduktionsmittel zu verwenden, da sonst die Halogenatome mindestens partiell aus den Benzolringen entfernt werden.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen der Formel I können in Form der freien Basen oder ihrer Säureadditionssalze vorliegen. Die freien Basen können auf an sich bekannte Weise in ihre Säureadditionssalze überführt werden und umgekehrt. So können die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I z.B. mit anorganischen Säuren wie Chlorwasserstoffsäure oder mit organischen Säuren wie Maleinsäure Säureadditionssalze bilden.

Die Racemate lassen sich auch auf an sich bekannte Weise in ihre optisch aktiven Isomere trennen.

809823/0654

2752659

5 Zu den Ausgangsverbindungen der Formel II, worin  $R_4$  für Wasserstoff steht, gelangt man im allgemeinen ausgehend von bekannten oder nach bekannten Verfahren herstellbaren 5,6,7- oder 8-Alkoxy- (oder Benzyloxy-) -2-amino-tetralinen, die noch eine zweite Alkoxy- (bzw. Benzyloxy-) oder eine Alkylgruppe im Benzolring tragen können und gegebenenfalls schon durch Alkylgruppen am Stickstoffatom substituiert sind.

10 Solche Verbindungen, die eine freie Aminogruppe in Stellung 2 enthalten, können durch Alkylierung, Arylierung bzw. Aralkylierung in Verbindungen, die eine  $N \begin{matrix} R'_5 \\ R_6 \end{matrix}$  -Gruppe in Stellung 2 tragen, umgesetzt werden. Diese Umsetzung erfolgt nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch reduktive Alkylierung oder mittels Alkylhalogeniden.

15 Zur Einführung der Substituenten  $R'_2$  und  $R_3$  kann wie folgt vorgegangen werden:

a) Einführung der Alkylsulfonamido- bzw. Trifluor- oder Trichlormethylsulfonamidogruppe:

20 Die als Ausgangsprodukte verwendeten Alkoxyamino-tetraline (worin die Aminogruppe gegebenenfalls vorübergehend durch eine Acylgruppe geschützt sein kann) werden zuerst nach üblichen Methoden nitriert, z.B. mit Salpetersäure in Methylenchlorid, die entstandenen Isomere-Gemische durch Chromatographie getrennt,  
25 dann die erhaltene Nitroverbindung zur entsprechenden Aminoverbindung reduziert, z.B. mittels Palladium auf Kohle, und schliesslich die Aminoverbindung mit einem

809823/0654

2752659

Alkylsulfonylhalogenid bzw. Trifluormethyl- oder Trichlormethylsulfonylhalogenid in die Alkyl- bzw. Trifluor- oder Trichlormethylsulfonylamin-Derivate überführt.

5      b) Bromierung, Chlorierung, Jodierung:

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, worin  $R_{11}$  (und gegebenenfalls  $R_3$ ) für Chlor, Brom oder Jod stehen, können hergestellt werden, indem man die Alkoxyaminotetraline (worin die Aminogruppe eventuell vorübergehend durch eine Acylgruppe geschützt wird) mit einem entsprechenden Halogenierungsmittel umsetzt. Als Halogenierungsmittel werden z.B. verwendet: Sulfurylchlorid, Brom oder Jod (in Gegenwart einer äquivalenten Menge Silbertrifluoracetat) in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid. Man erhält üblicherweise Gemische von in o- oder p-Stellung zur Alkoxygruppe halogenierten Produkten, die sich durch Chromatographie am Kieselgel voneinander trennen lassen.

20      c) Fluorierung:

Als Ausgangsprodukte verwendet man Alkoxyaminotetraline, die im Benzolkern eine  $NH_2$ -Gruppe tragen (Herstellung siehe unter a), welche durch die Balz-Schiemann'sche Reaktion in die entsprechenden Fluor-derivate umgewandelt werden können. Die Ausgangsprodukte werden dabei zuerst diazotiert, in Form ihrer Fluoroborate gefällt, isoliert und thermisch zersetzt.

d) Einführung der  $CH_2OH$ -Gruppe:

Die Einführung der  $CH_2OH$ -Gruppe erfolgt vorteilhafterweise via Formylierung und anschliessender Reduktion

809823/0654

2752659

5 der Formylgruppe zur Hydroxymethylgruppe. Als Ausgangsprodukte verwendet man Alkoxyaminotetraline, worin die Aminogruppe gegebenenfalls vorübergehend durch eine Acylgruppe geschützt sein kann. Die Formylierung erfolgt beispielsweise nach Gattermann mit Cyanwasserstoff in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators. Nach Auftrennung der Isomere aus dem Reaktionsgemisch wird die Formylgruppe in der gewünschten Verbindung zur Hydroxymethylgruppe reduziert, beispielsweise mit Reduktionsmitteln wie Diboran oder  $\text{LiAlH}_4$  in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran.

15 Zur Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel II, worin  $\text{R}_4$  für eine  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5'$  und  $\text{R}_6$  für Wasserstoff und  $\text{R}_{11}$  für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Benzyloxy stehen, geht man von den entsprechenden Verbindungen der Formel II, worin  $\text{R}_4$  für eine  $\text{COOH}$ - oder  $\text{COOR}$ -Gruppe ( $\text{R}$  = Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen) steht, aus. Diese letzten Verbindungen sind bekannt oder können unter Verwendung bekannter Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Aminosäuren hergestellt werden. Beispielsweise kann man zu ihnen aus den entsprechenden Tetralonen durch Umsetzung mit Kaliumcyanid und Ammoniumcarbonat über das Hydantoinderivat gelangen.

25 Die Reduktion der erhaltenen Verbindungen, worin  $\text{R}_4$  für eine  $\text{COOH}$ - oder  $\text{COOR}$ -Gruppe steht, zu den Verbindungen, worin  $\text{R}_4$  für  $\text{CH}_2\text{OH}$  steht, erfolgt in einer für die Reduktion der Carboxylgruppe zur Hydroxymethylgruppe bekannten Weise. Die Reduktion kann beispielsweise mit Reduktionsmitteln wie Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran

809823/0654

2752659

- oder Dioxan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100° durchgeführt werden. Die Reduktion von Verbindungen der Formel III, worin R Alkyl bedeutet, wird zweckmässigerweise mit einem Borhydrid, vorzugsweise einem Alkaliborhydrid wie Natriumborhydrid, in Aethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Wasser durchgeführt.

- In den Verbindungen der Formel II, worin  $R_4$  für  $CH_2OH$  steht, kann die Einführung der weiteren Substituenten  $R_3$ ,  $R_{11}$ ,  $R_5^I$  und  $R_6$  in der gleichen Weise vorgenommen werden, wie für die Verbindungen, worin  $R_4$  für Wasserstoff steht, dargelegt wurde. Meistens wird man diese Substitution jedoch schon in der Vorstufe, d.h. in den Verbindungen, worin  $R_4$  für eine  $COOH$ - oder  $COOR$ -Gruppe steht, vornehmen.
- Verbindungen der Formel II, worin  $R_{11}$  und/oder  $R_4$  für eine acylierte  $CH_2OH$ -Gruppe stehen, können durch Acylierung, z.B. wie im Verfahren b) beschrieben, der entsprechenden Verbindungen, worin  $R_{11}$  und/oder  $R_4$  für eine freie  $CH_2OH$ -Gruppe stehen, hergestellt werden.
- Die Ausgangsverbindungen der Formel III werden nach den Verfahren a) oder c) hergestellt.

- Die Ausgangsverbindungen der Formel IV kann man herstellen, indem man die entsprechenden am Stickstoffatom nicht acylierten Verbindungen mit einem reaktionsfähigen Derivat der Säure  $R_9^I-(CH_2)_{n'-1}-COOH$  umsetzt: Als reaktionsfähige Derivate kann man beispielsweise die Säurechloride oder die N-Hydroxysuccinimidester verwenden.

809823/0654

2752659

5 Die Verbindungen der Formel I besitzen ausgeprägte pharmakodynamische Wirkungen. Insbesondere zeichnen sich die Verbindungen der Formel I durch eine stimulierende Wirkung auf  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptoren sowie auf Dopaminrezeptoren aus. Dementsprechend können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung des Herzversagens, Herzinfarktes, des erhöhten Blutdrucks sowie der Parkinsonschen Krankheit verwendet werden.

10 Die Erfindung betrifft auch Heilmittel, die eine Verbindung der Formel I enthalten. Diese Heilmittel, beispielsweise eine Lösung oder eine Tablette, können nach bekannten Methoden, unter Verwendung der üblichen Hilfs- und Trägerstoffe, hergestellt werden.

15 In den nachfolgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

809823/0654

2752659

**Beispiel 1: 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-8-hydroxy-2-hydroxymethylnaphthalin**

**a) 2-Amino-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxynaphthalin**

5 Zu einer Suspension von 50 g 8-Methoxy-2-tetralon in 350 ml Isopropanol werden 28 g Kaliumcyanid gefolgt von 76,5 g Ammoniumkarbonat gegeben. Das Gemisch wird bei 60° während 20 Stunden gerührt, abgekühlt auf Raumtemperatur, mit 400 ml Wasser versetzt und bei 4° zur Kristallisation stehengelassen, wobei 8-Methoxy-2-spirohydantointetralin vom Smp. 216-217° auskristallisiert. Eine Suspension von 21 g 8-Methoxy-2-spirohydantointetralin in 130 ml Propylenglykol wird mit 42 ml einer 40 % wässrigen Natriumhydroxidlösung versetzt und während 24 Stunden unter Rühren auf 190° erhitzt. Die erkaltete Lösung wird mit Aktivkohle entfärbt, mit konz. Salzsäure auf pH 1 gestellt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und die Mutterlauge mit einer Natriumbikarbonat/Essigsäurepufferlösung auf pH 5,5 gestellt. Die daraus kristallisierende Titelverbindung weist nach Isolierung und Trocknung einen Smp. von 228-230° auf.

**b) 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-hydroxymethylnaphthalin**

25 Eine Suspension von 14,5 g 2-Amino-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxynaphthalin in 400 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren (Apparatur unter Stickstoff) zu 525 ml einer 1-molaren Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran zugetropft. Die Reaktionslösung wird nun während 12 Stunden am Rückfluss gekocht, anschliessend auf Zimmertemperatur abgekühlt,

809823/0654



2752659

mit 400 ml Methanol versetzt und eingedampft. Den Rückstand versetzt man mit 300 ml einer 2N äthanolischen Chlorwasserstofflösung, kocht während 2 Stunden am Rückfluss, dampft die abgekühlte Lösung ein und schüttelt den Rückstand anschliessend mit 1N wässriger Natriumhydroxid/Methylenchloridlösung aus. Die organische Phase wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch von 10 %-iger Ammoniak-Methylenchloridlösung und Methanol (9:1) chromatographiert. Die als Öl anfallende Titelverbindung wird zur Überführung in ihr Hydrochlorid in Äthanol/Äther (1:1) gelöst, mit einem Äquivalent einer 4N ätherischen Chlorwasserstofflösung versetzt und bei 4° zur Kristallisation stehen gelassen, wobei man das Hydrochlorid der Titelverbindung vom Smp. 153-154° erhält.

c) 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-8-hydroxy-2-hydroxymethylnaphthalin

5 g 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-hydroxymethylnaphthalin-hydrochlorid werden in 100 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 6,8 ml Bortribromid versetzt. Man rührt die Reaktionslösung während 4 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt sie anschliessend mit 10 ml Methanol und dampft sie ein. Der Rückstand wird durch 5-maliges Abdampfen mit je 50 ml Äthanol von Borestern befreit, mit einem Gemisch von 1N wässriger Kaliumbikarbonatlösung und Methylenchlorid/Isopropanol (2:1) ausgeschüttelt und der Rückstand der getrockneten, eingengten organischen Phase

809823/0654

2752659

an Kieselgel mit einem Gemisch von 10 % Ammoniak-Methylenchloridlösung und Methanol (7:3) chromatographiert. Die als Schaum erhaltene Titelverbindung wird in Aethanol gelöst, mit einer ätherischen Chlorwasserstofflösung versetzt und bei -10° stehen gelassen, wobei man die Titelverbindung in Form ihres Hydrochlorides vom Smp. 191-193° erhält.

Beispiel 2: 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-acetoxy-2-acetoxymethylnaphthalin

10 Eine Suspension von 1 g 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-2-hydroxymethylnaphthalin-hydrobromid in 12 ml Trifluoressigsäure wird mit 1 ml Acetylchlorid versetzt, worauf alles sofort unter Gasentwicklung in Lösung geht. Dann wird noch 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und an-

15 schliessend lyophilisiert. Man verreibt den Rückstand mit 50 ml Aether, saugt ab und wäscht mit 50 ml Aether.

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,7 (3H,s); 1,8 (3H,s);  
2,2 - 3,3 (6H,m); 3,8 (2H,s);  
6,4 - 7,0 (3H,m)

20 Beispiel 3: N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)äthyl]-2-methylamino-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxynaphthalin-hydrochlorid

4,6 g N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)acetyl]-2-methylamino-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxynaphthalin werden unter

25 Rühren in 70 ml Tetrahydrofuran suspendiert, 65 ml einer 1-molaren Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran dazuge-  
tropft und die Reaktionslösung während drei Stunden bei  
Zimmertemperatur, anschliessend während drei Stunden

809823/0654

2752659

bei 60° gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung versetzt man mit einem Ueberschuss an 4n-Salzsäure. Anschliessend wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Methanol versetzt, abgedampft und diese  
5 Operation mehrere Male wiederholt. Den so erhaltenen Rückstand chromatographiert man an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol = 9/1. Die so isolierte Titelverbindung wird in Methanol gelöst, mit methanolischer Salzsäure versetzt und zur Trockene eingedampft. Man  
10 löst den Rückstand in 50 ml Isopropanol und fällt die Titelverbindung in Form ihres Hydrochlorides durch Zugabe von 300 ml Aether aus (Smp.: sintert ab 95°).

Das als Ausgangsprodukt verwendete N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)acetyl]-2-methylamino-1,2,3,4-tetrahydro-6-  
15 hydroxynaphthalin wird durch Umsetzen von 6-Hydroxy-2-methylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin mit dem Hydroxysuccinimidester der 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäure in Dimethylformamid bei Zimmertemperatur erhalten.

Analog den vorhergehenden Beispielen und unter Verwendung entsprechender Ausgangsverbindungen gelangt man  
20 zu den in den folgenden Tabellen angeführten Verbindungen.

809823/0654

2752659

Tabelle I(Verbindungen der Formel I, worin  $R_3 = H$ ,  $R_4 = CH_2OR_{14}$ )

Bsp. Nr.	$OR_1$	$R_2$	$R_{14}$	$R_5$	$R_6$	Smp.
4a	6-OH	H	H	H	H	248° (Hydrobromid) <sup>1)</sup>
b	6-OH	H	H	H	H	300° Zers. (Hydrochlorid) <sup>2)</sup>
c	6-OH	H	H	H	H	293° Zers. (Hydrochlorid) <sup>3)</sup>
5	6-p-Toluoyloxy	H	p-Toluoyl	H	H	115° Aufschäumen (Hydrobromid)
6	6-Pivaloyloxy	H	Pivaloyl	H	H	100° Aufschäumen (Hydrobromid)
7	5-OH	H	H	H	H	218-21° (Hydrochlorid)
8	6-OH	H	H	$CH_3$	H	233° (Hydrobromid)
9	6-OH	H	H	$CH_3$	$CH_3$	226° (Hydrobromid)
10	6-OH	H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	175° (Hydrobromid)
11	6-OH	H	H	Benzyl	H	235° (Hydrochlorid)
12	6-OH	5-Cl	H	H	H	235° (Hydrobromid)
13	6-OH	7-OH	H	H	H	85° Aufschäumen (Hydrobromid)
14	7-OH	H	H	H	H	216-18° (Hydrochlorid)
15	5-OH	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	210-12° (Hydrochlorid)

1) Racemat

2) L-Form

3) D-Form

809823/0654

2752659

T a b e l l e . II

(Verbindungen der Formel I, worin  $R_4 = H$ )

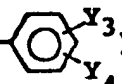
Bsp. Nr.	OR <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Smp.
16	5-OH	H	H	H	H	244-47° (Hydrobromid)
17	6-OH	H	H	H	H	302-05° (Hydrobromid)
18	5-OH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	258-62° (Hydrobromid)
19	5-OH	8-Cl	H	H	H	202-04° (Hydrobromid)
20	6-OH	5-Cl	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	270-72° (Hydrobromid)
21	6-OH	5-Cl	H	H	H	333-39° (Hydrobromid)
22	5-OH	6-Cl	H	H	H	273-75° (Hydrobromid)
23	5-CH <sub>3</sub> COO	H	H	H	H	225-26° (Hydrobromid)
24	6-OH	5-Br	H	H	H	288-89° (Hydrochlorid)
25	6-OH	5-Cl	7-Cl	H	H	>300° (Hydrobromid)
26	6-CH <sub>3</sub> COO	H	H	H	H	239-40° (Hydrobromid)
27	8-OH	5-Cl	H	H	H	305-08° (Hydrobromid)
28	6-OH	5-Cl	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	220-23° (Hydrochlorid)
29	6-OH	7-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H	H	H	227-30° (Hydrochlorid)
30	6-OH	5-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H	H	H	>300° (Hydrochlorid)
31	8-OH	5-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H	H	H	s. <sup>1)</sup> 220° (Hydrochlorid)
32	5-OH	8-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H	H	H	s. <sup>1)</sup> 276° (Hydrochlorid)
33	3-OH	7-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H	H	H	s. <sup>1)</sup> 160° (Hydrochlorid)
34	6-OH	7-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	207-10° (Hydrochlorid)
35	5-OH	6-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H	H	H	>300° (Hydrochlorid)
36	5-OH	6-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	222-25° (Hydrochlorid)
37	6-OH	5-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	237-39° (Hydrochlorid)
38	5-OH	8-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	s. <sup>1)</sup> 135-40° (Hydrochlorid)
39	5-OH	8-Cl	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	210-12° (Hydrochlorid)
40	5-OH	6-Cl	8-Cl	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	218-20° (Hydrochlorid)

1) sintert

809823/0654

2752659

Tabelle III

(Verbindungen der Formel I, worin  $R_2, R_3, R_4 = H$  und  $R_5 = -CH_2-CH_2-$  )

Bsp. Nr.	OR <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>	Smp.
41	6-OH	H	3-OH	4-OH	207° Aufschäumen (Hydrobromid)
42	6-OH	H	3,4-Methylendioxy		224-28° (Hydrochlorid)
43	6-OH	CH <sub>3</sub>	3-OH	4-OH	s. <sup>1)</sup> 70° (Hydrobromid)
44	6-OH	CH <sub>3</sub>	3,4-Methylendioxy		192-96° (Hydrochlorid)
45	5-OH	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	177-80° (Hydrochlorid)
46	5-OH	CH <sub>3</sub>	4-OH	H	170° (Hydrochlorid)

<sup>1)</sup> sintert

3700/RC/KZ

809823/0654